ARTIGO ORIGINAL

Eficácia da tromboprofilaxia não farmacológica em pacientes hospitalizados: estudo caso-controle aninhado

Non-pharmacological thromboprophylaxis efficacy in hospitalized patients: a nested case-control study

Marcos de Bastos[1], Luciana Mendes Oliveira[2], Clarissa Santos Lages[2], Fernanda Martins Cunha de Carvalho[2], Maria Carolina Luiza Gonçalves[2], Rafael de Souza Menezes[2], Rosângela Carrusca Alvim[3], Jackson Silveira Caiafa[4], Sandhi Maria Barreto[5], Suely Meireles Rezende[6]

DOI: 10.5935/2238-3182.20140085

[1] Médico. Pós-Doc em Epidemiologia Clínica. Professor da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH. Vespasiano, MG – Brasil.
[2] Acadêmico(a) do curso de Medicina da FASEH. Vespasiano, MG – Brasil.
[3] Médica. Doutora em Ciências da Saúde. Professora do Curso de Medicina da FASEH. Vespasiano, MG – Brasil.
[4] Médico Angiologista. Departamento de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital Naval Marcílio Dias. Rio de Janeiro, RJ – Brasil.
[5] Médica. Pos-Doc em Epidemiologia. Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
[6] Médica. Doutora em Hematologia. Professora do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

RESUMO

Introdução: a trombose venosa adquirida durante hospitalização (TV) é complicação potencialmente fatal, mas prevenível pela tromboprofilaxia primária (TP), que pode ser farmacológica ou não farmacológica (TPNF). A TPNF inclui mobilização precoce do paciente no leito, meias elásticas compressivas graduadas ou compressão pneumática intermitente de membros inferiores. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da TPNF em pacientes admitidos em hospital público, ajustando para confundimento por indicação. **Material e método:** este é um estudo com análise de caso-controle aninhado em coorte do programa de TP do Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, entre 1995 e 2001. Os participantes foram pacientes hospitalizados maiores de 18 anos sem anticoagulação ou suspeita de TV à admissão. Casos foram participantes com TV. Cinco controles foram selecionados para cada caso com pareamento por sexo, idade e ano de internação. A medida de desfecho foi a razão de chances (OR) para TV sintomática, diagnosticada objetivamente em participantes submetidos à TPNF comparados a participantes sem TP. **Resultados:** houve 76 casos entre 21.067 participantes pareados a 379 controles. A OR não ajustada para TV foi de 0,41 (IC 95% 0,22–0,77) e a OR ajustada para confundimento foi de 0,42 (IC 95% 0,19-0,92). A taxa de incidência para TV entre participantes submetidos à TPNF foi de 1,6 por 1.000 internações e entre participantes sem TP, 4,0 por 1.000 internações. **Conclusão:** após ajustes para fatores de confundimento, o risco de TV foi reduzido pela metade com medidas tromboprofiláticas não farmacológicas em relação a pacientes sem tromboprofilaxia.

Palavras-chave: Trombose Venosa/prevenção & controle; Trombose Venosa/epidemiologia; Hospitalização.

ABSTRACT

Introduction: *Hospital-acquired venous thrombosis (VT) is a potentially fatal but preventable complication. Thromboprophylaxis may include pharmacological or non-pharmacological strategies (NPTP). NPTP may include early patient ambulation, graduated elastic compressive stockings or compressive pneumatic compression of lower limbs. Our objective was to measure NPTP efficacy in a brazilian public hospital.* ***Material and Method:*** *This is a case-control study nested in a cohort comprising patients admitted to Hospital Naval Marcílio Dias from 1995 to 2001 who participated in the hospital TP program; Participants were over 18 years of age, without anticoagulation or suspected VT at admission. Cases were participants who developed VT during hospital stay. Five controls were matched by age, gender and date of VT to each index case. Outcome was evaluated by OR for VT comparing participants submitted to NPTB to no TP.* ***Results:*** *There were 76 cases matched to 379 controls out of 21,067 participants. Unadjusted OR for VT was 0.41 (95% CI 0.22-0.77) and the*

Instituição:
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH
Vespasiano, MG – Brasil

Autor correspondente:
Marcos de Bastos
E-mail: marcosdebastos.hemato@gmail.com

adjusted OR for confounding was 0.42 (95% CI 0.19-0.92). VT incidence was 1.6/1000 hospital admissions in participants receiving NFTP and 4.0/1000 hospital admissions in participants with no TP. ***Conclusion****: After adjustment for confounding, venous thrombosis risk was halved by non-pharmacological thromboprophylaxis compared with no thromboprophylaxis.*

Key words*: Venous Thrombosis/prevention & control; Venous Thrombosis/epidemiology; Hospitalization*

INTRODUÇÃO

A trombose venosa adquirida durante hospitalização (TV) em pacientes clínicos ou cirúrgicos inclui a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). A hospitalização aumenta oito vezes a probabilidade de TV quando comparada às pessoas na comunidade.[1,2] Numa comunidade, a TV hospitalar está associada a mais de 35% do total de eventos com TV.[3,4]

A TV é uma complicação potencialmente fatal, mas prevenível. A tromboprofilaxia primária (TP) pode incluir medidas farmacológicas como heparinas não fracionadas ou de baixo peso molecular e/ou medidas não farmacológicas (TPNF) como a mobilização precoce do paciente em leito, meias elásticas compressivas graduadas e compressão pneumática intermitente.[2,5,6] A TP reduz o risco de TV em cerca de 50%.[2,6] Porém, a TP hospitalar é subutilizada no nosso meio.[7-9] Justificativas para a não utilização da TP incluem falta de conhecimento sobre TV, TP e TPNF, falta de familiaridade com protocolos, características do profissional de saúde e do local da prática, receio de complicações hemorrágicas, percepção incorreta da incidência do TV em pacientes hospitalizados, falta de recursos, incentivos inadequados, entre outros.[10] Além disso, quando prescrita, a TP pode não ser executada corretamente, com problemas na seleção do tipo, posologia ou duração da TP.[11,12]

Em nosso meio, há poucos estudos sobre TPNF.[10,13] O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da TPNF em pacientes admitidos em hospital público militar, na cidade do Rio de Janeiro, ajustando para vieses e confundimento por indicação.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo apresenta delineamento caso-controle aninhado a uma coorte descrita anteriormente.[9,14] A coorte inclui pacientes hospitalizados inscritos no programa de TP do Hospital Naval Marcílio Dias, entre 1995 e 2001. O hospital possui 450 leitos e atende oficiais ativos da Marinha Brasileira e seus dependentes.

Os participantes foram incluídos no estudo após anuência quando admitidos em clínicas participantes (Ginecologia-Obstetrícia, Clínicas Médicas ou Cirúrgicas).[14] Pacientes menores de 18 anos, pacientes reinternados ou transferidos durante o período do estudo, pacientes em terapia anticoagulante prévia à internação e pacientes com TEV até 48 horas da internação foram excluídos.[9,14] Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FASEH (# 195.129 em 26/02/2013).

Os participantes com eventos (TV adquirida no hospital) foram considerados casos e aqueles que não desenvolveram TV, controles, em proporção de cinco controles para cada caso.[15] Os casos foram escolhidos sequencialmente e os controles foram selecionados por pareamento por sexo, idade (mais ou menos um ano) e data do evento do caso-índice (data-índice).

Para o delineamento amostral, fixou-se o poder do estudo em 0,8, a probabilidade de erro tipo I em 0,05 e a proporção de controles para cada caso em cinco. Supondo-se a probabilidade de exposição entre os controles de 0,50, o coeficiente de correlação de exposição entre casos e controles de 0,25 e OR de 0,5 para TV em indivíduos expostos comparados aos não expostos, são necessários 93 casos e 465 controles.

As variáveis estudadas incluíram “classificação de risco tromboembólico”, “intervenção (TP)”, “desfecho (TV)” e potenciais fatores de confundimento. A classificação de risco para TEV foi baseada no modelo de Caprini.[16] Resumidamente, os participantes foram alocados em três categorias de risco (baixo, intermediário ou alto risco) de acordo com os fatores de risco.[9,14]

Os potenciais fatores de confundimento foram “clínica de internação” (Clínicas Médicas, Ginecologia e Obstetrícia e Clínicas Cirúrgicas, variável categórica), “permanência hospitalar” (calculada a partir das datas de internação e de alta hospitalar, variável discreta, unidade em dias), “ano de internação ou do evento” (ano da inclusão no estudo ou de ocorrência da TV, variável categórica, unidade anual entre 1995 e 2001), “gênero do participante” (variável categórica, masculino ou feminino), “idade” (variável discreta, unidade em anos), “anticoncepcionais orais” (história de uso nos 90 dias anteriores à hospitalização, independentemente do tipo, dosagem ou via de administração, variável dicotômica), “diabetes *mellitus*” (história de diagnóstico prévio, uso de hipoglicemiantes orais ou insulina, variável dicotômica), “neoplasia” (história de

doença em atividade ou em quimioterapia, variável dicotômica), “infarto agudo do miocárdio” (história nos últimos três meses, variável dicotômica), “acidente vascular cerebral” (história nos últimos 90 dias, variável dicotômica), “história de TV anterior” (não sendo o motivo da internação do caso-índice e variável dicotômica), “trombofilia hereditária ou adquirida” (história de deficiência de anticoagulantes naturais, tais como proteína C, proteína S e antitrombina ou síndrome antifosfolípide, variável dicotômica).[9,14]

Em até 24 horas da internação, a classificação do risco, os fatores de risco e a recomendação tromboprofilática foram disponibilizados no prontuário dos participantes. Na alta hospitalar, enfermeira treinada identificou a TP utilizada e TV sintomática confirmada objetivamente.[9,14] As recomendações para TP seguiram o modelo de Caprini, sendo que cada categoria de risco apresentou uma recomendação padronizada. A adesão às recomendações ficou a cargo do médico assistente.[14]

Em pacientes de alto risco, a recomendação foi de TPNF (deambulação precoce, movimentação ativa ou passiva de membros inferiores incluindo fisioterapia, meias elásticas graduadas ou compressão pneumática intermitente) e TPM (heparina não fracionada - HNF -, 5.000 UI, três vezes ao dia, via subcutânea ou heparina de baixo peso molecular - HBPM -, via subcutânea, diariamente). A dosagem de enoxaparina recomendada foi de 40 mg diários e da nadroparina, 100 UI/kg diários por três dias, seguidos de 150 UI/kg diários a partir do quarto dia. A TPM foi recomendada em todos os pacientes com alto risco. A duração da TPM deveria durar no mínimo, sete dias.[15,16]

Nos pacientes de risco intermediário, foram recomendados a TPNF e TPM com HNF 5.000 UI, duas vezes ao dia, via subcutânea ou com HBPM via subcutânea, diariamente. A dose de enoxaparina foi de 20 mg ao dia e na nadroparina 7.500 UI ao dia. Os participantes admitidos em clínicas médicas que receberam HBPM com enoxaparina na dose de 20 mg diários foram reclassificados como não recebendo TPM, conforme estudo publicado posteriormente ao delineamento da intervenção.[17]

Em pacientes de baixo risco, a recomendação foi de TPNF, como nos demais grupos de risco, não havendo indicação para TPM.[9,14]

A variável de desfecho foi “TV não fatal, sintomática, confirmada objetivamente, desenvolvida durante a hospitalização” (variável dicotômica). Na suspeita de TVP, os pacientes foram submetidos à flebografia contrastada de membros inferiores ou exame ultrassonográfico, com ou sem duplexscan venoso. A EP sintomática foi avaliada por arteriografia pulmonar seletiva, cintilografia pulmonar isotópica ou angiotomografia pulmonar.[18]

Na associação entre TPNF e TV, assim como nas medidas univariadas para associação entre outros fatores de risco e TV, foi utilizado o teste χ^2 e, se necessário, o teste exato de Fisher.[15] Para variáveis discretas aplicou-se a estatística F da ANOVA. As medidas de desfecho foram razões de chance (*odds ratio* ou OR) comparando o risco de TV em participantes hospitalizados submetidos à TP comparados àqueles sem TP. Também foram utilizados riscos relativos calculados como a razão entre as taxas de incidência de TV em participantes submetidos à TP e aqueles sem TP. As medidas OR foram calculadas a partir de análises univariadas ou derivadas de regressão logística multivariada ou condicional com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.[15] Quando houve valores iguais a zero na tabela de contingência para o cálculo das ORs, esses valores foram inflacionados para 0,5 e os ICs ajustados para pequenas amostras.[15] Para inclusão na regressão logística multivariada foi considerada toda variável com *p valor* superior a 0,25 na análise univariada. O modo de seleção de variáveis empregado nessa análise foi *stepwise backward*.[15] Excetuando a seleção de variáveis para modelagem de dados, o valor de significância neste estudo foi de 0,05. O *software* utilizado na análise foi o R versão 3.0.1.

RESULTADOS

No delineamento caso-controle aninhado foram estudados 455 participantes, incluindo 76 casos e 379 controles pareados por sexo, idade e data índice de evento trombótico. A média da idade foi de 55 anos (desvio-padrão, DP 21 anos) e a média de permanência hospitalar foi de 13 dias (DP 17 dias). Entre os participantes, 299 eram mulheres (65,7%). Houve 33 participantes com neoplasia (7,3% do total), sete (1,5%) com trombofilia e 14 (3,1%) com história de TV prévia. O total de 244 participantes foi hospitalizado nas Clínicas Médicas (53,6%), 111 na Ginecologia-Obstetrícia (24,4%) e 100 nas Clínicas Cirúrgicas (22%).

A classificação do baixo risco tromboembólico foi observada em 144 (31,6%) participantes; em 251 participantes o risco foi intermediário (55,2%); e em 60 (13,2%), alto. Foram submetidos 185 pacientes à TPNF

(40,7%), enquanto 23 (5,1%) receberam TP combinada e 162 (35,6%) não receberam TP. As ORs não ajustadas foram 2,35 (IC 95% 1,07-5,15) para neoplasia, 14,2 (IC 95% 4,33-46,63) para TV prévia, 13,3 (IC 05% 2,53-69,77) para trombofilia. Para clínica de internação, a OR não ajustada foi de 2,74 (IC 95% 1,56-4,81) para Clínicas Cirúrgicas e 0,85 (IC 95% 0,43-1,68) para Ginecologia-Obstetrícia, quando comparadas com as Clínicas Médicas. A classificação do risco tromboembólico apresentou OR não ajustada de 1,83 (IC 95% 0,98–3,42) para risco intermediário e 3,4 (IC 95% 1,57-7,38) para alto risco, respectivamente, quando comparados ao baixo risco. Esses dados são mostrados na Tabela 1. Observou-se, ainda, que pacientes com TV apresentaram média de internação maior do que participantes sem TV (22 dias e 11 dias, respectivamente, p valor < 0,01, teste F da ANOVA).

Na análise do delineamento caso-controle aninhado, a OR não ajustada da associação entre TPNF e TV foi de 0,41 (IC 95% 0,22-0,77). Para a associação entre TP combinada e TV, a OR não ajustada foi de 0,86 (IC 95% 0,27-2,69). A Tabela 2 mostra os detalhes da regressão logística condicional multivariada no delineamento de caso-controle aninhado. As respectivas ORs ajustadas para neoplasia, clínica de admissão, TV prévio, TPM e permanência hospitalar foram 0,42 (IC 95% 0,19-0,92) e 0,64 (IC 95% 0,18-2,24).

No delineamento de coorte, foram avaliados 21.067 participantes, incluindo 76 pacientes que desenvolveram TV durante a internação (taxa de incidência de 0,40%). Foram submetidos 10.304 participantes à TPNF (48,9%), 516 participantes receberam TP combinada (2,6%) e 8.215 participantes não receberam TP (39,0%).

Tabela 1 - Análise univariada dos fatores de risco dos 455 participantes, delineamento caso-controle. Hospital Naval Marcílio Dias, 1995-2001

Variáveis*		Casos (n = 76) Nº (%)	Controles (n = 379) Nº (%)	P-valor	OR (IC)
Permanência hospitalar média (Desvio padrão) (dias)		22	11	< 0,01	–
Sexo	Feminino	50 (65,8)	249 (65,7)	0,99	1 (Referência)
	Masculino	26 (34,2)	130 (34,3)		1 [0,56–1,67]
Trombofilia	Ausente	71 (93,4)	377 (99,5)	< 0,01	1 (Referência)
	Presente	5 (6,6)	2 (0,5)		13,3 [2,53–69,77]
Diabete Mellitus	Ausente	69 (90,8)	342 (90,2)	0,88	1 (Referência)
	Presente	7 (9,2)	37 (9,8)		0,94 [0,4–2,19]
Neoplasia	Ausente	66 (86,8)	356 (93,9)	0,03	1 (Referência)
	Presente	10 (13,2)	23 (6,1)		2,35 [1,07–5,15]
Infarto Agudo do Miocárdio	Ausente	72 (94,7)	362 (65,5)	0,77	1 (Referência)
	Presente	4 (5,3)	17 (4,5)		1,18 [0,39–3,62]
Acidente Vascular Cerebral	Ausente	74 (97,4)	357 (94,2)	0,26	1 (Referência)
	Presente	2 (2,6)	22 (5,8)		0,44 [0,1–1,91]
Trombose venosa prévia	Ausente	66 (86,8)	375 (98,9)	< 0,01	1 (Referência)
	Presente	10 (13,2)	4 (1,1)		14,2 [4,33–46,63]
Classificação do Risco Tromboembólico	Baixo	15 (19,7)	129 (34,0)	0.01	1 (Referência)
	Intermediário	44 (57,9)	207 (54,6)		1,83 (0,98-3,42)
	Alto	17 (22,4)	43 (11,3)		3,4 (1,56-7,38)
Clínica de Internação	Clínicas Médicas	33 (43,4)	211 (55,7)	< 0,01	1 (Referência)
	Ginecologia-Obstetrícia	13 (17,1)	98 (25,9)		0,85 [0,43–1,68]
	Clínicas cirúrgicas	30 (39,5)	70 (18,5)		2,74 [1,56–4,81]
Tromboprofilaxia aplicada	Nenhuma	32 (42,1)	130 (34,3)	0,01	1 (Referência)
	Não farmacológica	17 (22,4)	168 (44,3)		0,41 [0,22–0,77]
	Combinada	4 (5,3)	19 (5,0)		0,86 [0,27–2,69]
	Medicamentosa	23 (30,2)	62 (16,4)		1,51 [0,81–2,79]

P-valor: significância, OR: Odds ratio ou Razão de chances, IC: intervalo de confiança. * Variáveis idade, sexo e data de evento pareadas na seleção de controles. Quando necessário foi utilizado o teste Exato de Fisher e o Ajuste do I.C. da OR para pequenas amostras.

Tabela 2 - Análise de regressão logística condicional multivariada dos fatores de risco dos 455 participantes, delineamento caso-controle. Hospital Naval Marcílio Dias,1995-2001

Variáveis	β	P-valor	OR (IC 95%)
Tromboprofilaxia não farmacológica*	-0,88	0,03	0,42 [0,19 - 0,92]
Tromboprofilaxia Combinada*	-0,45	0,49	0,64 [0,18 - 2,24]
Tromboprofilaxia Medicamentosa*	0,37	0,31	1,45 [0,71 - 2,96]
Neoplasia presente**	0,92	0,05	2,51 [1,01 - 6,22]
Tromboembolismo venoso prévio presente**	2,30	< 0,01	10,00 [2,77 - 36,0]
Clínica Ginecologia-Obstétrica#	0,87	0,06	2,40 [0,96 - 6,00]
Clínica Cirúrgica#	1,30	< 0,01	3,66 [1,92 - 6,98]
Dias de Internação	0,03	< 0,01	1,03 [1,01 - 1,05]

P-valor: significância, OR: Odds ratio ou Razão de chances, IC: intervalo de confiança. * Categoria de referência foi sem tromboprofilaxia. ** Categoria de referência foi a categoria "ausente". # categoria de referência foi clínica médica.

Os demais 2.032 participantes receberam TPM (9,5%). A taxa de incidência de TEV entre os participantes submetidos à TPNF foi de 1,6 por 1.000 internações. Nos participantes submetidos à TP combinada, a incidência de TV foi de 8,0 por 1.000 internações, enquanto que entre os participantes não submetidos à tromboprofilaxia foi de 4,0 por 1.000 internações. A razão entre as taxas de incidência (risco relativo) foi de 0,42 (IC 95% 0,24-0,76) para TPNF e 1,99 (IC 95% 0,71-5,61) para TP combinada quando comparadas a participantes sem TP. Na análise de coorte, a OR ajustada em participantes submetidos à TPNF foi de 0,56 (IC 95% 0,29-1,1) quando comparados àqueles sem TP (ajuste para neoplasia, clínica de admissão, TV prévio, permanência hospitalar e TPM). Para a TP combinada, a OR ajustada foi de 1,09 (IC 95% 0,4-3,26). A Tabela 3 resume as ORs nos diversos delineamentos.

DISCUSSÃO

A TPNF reduziu a incidência de TV pela metade, quando comparada a participantes sem TP e após ajustes para confundimento. Esse efeito está de acordo com o demonstrado em revisões sistemáticas (RS).[2,6,19] Nessas RS, a TPNF reduziu em dois terços o risco trombótico comparada a pacientes sem TP. Esse benefício foi similar entre as diferentes formas de TPNF (por exemplo, meias elásticas graduadas e compressão pneumática intermitente) e entre os diferentes tipos de pacientes cirúrgicos.[19] RS posterior em pacientes cirúrgicos em uso de meias elásticas compressivas graduadas mostrou redução de 65% do risco de TVP.[20] Para compressão pneumática intermitente em pacientes cirúrgicos, a redução do risco trombótico foi de 60% para todas as formas de TVP (sintomática ou não, proximal ou distal).[21]

Outra metanálise em pacientes admitidos em clínicas médicas em uso de meias elásticas graduadas calculou menos efeito protetor com ORs de 0,91 (IC 95% 0,63-1,29) para TVP sintomática e 0,65 (IC 95% 0,33-1,31) para EP não fatal.[2] A compressão pneumática intermitente em pacientes com mobilidade restrita apresentou OR de 0,43 (IC 95% 0,32-0,58) e 0,82 (IC 95% 0,41-1,62) para TVP sintomática e EP não fatal, respectivamente.[2]

Estudos comparando TPNF associada à TPM em relação à TPM isolada são em menor número e mais heterogêneos do que estudos comparando TP isoladas ao placebo ou não intervenção. Os achados do estudo atual referentes à TP combinada não confirmam nem excluem efeito protetor em relação a participantes sem TP, possivelmente refletindo o número relativamente baixo de participantes.

Tabela 3 - Incidência de trombose venosa e razão de chances da tromboprofilaxia não farmacológica em relação a não tromboprofilaxia, delineamento coorte. Hospital Naval Marcílio Dias, 1995-2001

Intervenção	Incidência de TV (/1.000 hospitalizações)	OR não ajustada (IC)	Intervenção Incidência de TV (/1.000 hospitalizações) OR não ajustada (IC)
Sem tromboprofilaxia	4,00	1 (referência)	1 (referência)
Tromboprofilaxia não farmacológica (caso controle aninhado)	--	0,41 (0,22 – 0,77)	0,42 (0,19 – 0,92)#
Tromboprofilaxia não farmacológica (coorte)	1,6**	0,42 (0,24 – 0,76)	0,56 (0,29 – 1,1)*
Tromboprofilaxia combinada (caso controle aninhado)	--	0,86 (0,27 – 2,69)	0,64 (0,18 – 2,24)#
Tromboprofilaxia combinada (coorte)	8,0***	2,0 (0,7 – 5,67)	1,09 (0,36 – 3,26)*

Ajuste da OR por regressão logística multivariada. # Ajuste por regressão logística condicional para neoplasia, TV prévia, permanência hospitalar, tromboprofilaxia medicamentosa e clínica de admissão. ** Análise de coorte: Risco relativo para tromboprofilaxia não farmacológica em relação a sem tromboprofilaxia: 0,42 (IC 0,24 – 0,76). *** Análise de coorte: Risco Relativo para tromboprofilaxia combinada em relação a sem tromboprofilaxia: 1,99 (IC 0,71 – 5,61). OR: Odds ratio ou razão de chances, TV: trombose venosa, IC: intervalo de confiança. Tromboprofilaxia combinada: tromboprofilaxia farmacológica (heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular) e tromboprofilaxia não farmacológica (deambulação precoce, fisioterapia, meias elásticas compressivas ou compressão pneumática intermitente).

A síntese de resultados sugere que a adição de meias elásticas reduz 60% das TVPs, mas os efeitos sobre EP não puderam ser confirmados nem excluídos (OR 0,43, IC 0,16-1,18).[6]

A idade média dos pacientes neste estudo foi de 45 anos, abaixo de outros estudos, frequentemente superior a 60 anos.[22-24] A inclusão de participantes da clínica de Ginecologia-Obstetrícia reduziu a média etária do estudo, pois essas pacientes são mais jovens do que a média de pacientes das clínicas cirúrgicas e clínicas médicas (média etária de 31 anos, 48 e 54 anos, respectivamente, p valor < 0,01, teste F da ANOVA). Muitos estudos de TP não incluem pacientes de clínica ginecológico-obstétrica. Desse modo, a média etária dos participantes tende a aumentar.[25,26] Dois estudos nacionais de TP sugerem que a média etária de pacientes hospitalizados no Brasil possa estar abaixo de 60 anos.[7,8]

Um problema em relação à validade de resultados de estudos epidemiológicos é a possibilidade de viés (vícios) ou de confundimento não controlado. Em estudos de medicamentos, confundimento por indicação pode ocorrer quando a intervenção serve como marcador para uma característica clínica ou condição médica que desencadeia o tratamento e ao mesmo tempo aumenta o risco de desfechos.[27] Portanto, em tese, estudos observacionais de terapia estão sujeitos a confundimento por indicação. As estratégias para controlar confundimento por indicação (pareamento, estratificação, restrição, análise multivariada) são as mesmas de outros confundimentos.[27,28] No estudo atual, utilizou-se restrição (no delineamento de caso-controle aninhado), pareamento (para a seleção de controles a partir de casos índices) e regressão logística multivariada para ajustar para fatores de confundimento. Além disso, a idade, o gênero e a data do evento trombótico foram controlados, ou seja, os casos e controles são idênticos em relação a essas variáveis.

Em caso de desfechos dicotômicos, a OR de estudos caso-controle tende a estar mais distante do valor 1.0 (igualdade entre os grupos) do que o risco relativo.[29] Porém, ao aplicar o delineamento caso-controle aninhado e a técnica de amostragem por densidade, pode-se presumir que a OR de um estudo caso-controle seja uma medida não viciada do risco relativo derivado de uma coorte. Os resultados similares das ORs entre o delineamento de coorte e caso-controle aninhado sugerem que os efeitos por confundimento e vieses neste estudo sejam pequenos. Isso reflete a validade interna do estudo, enquanto que a validade externa pode ser avaliada indiretamente, comparando-se o efeito observado com RS. Além disso, a perda por acompanhamento da coorte foi reduzida (0,3%), o que não afeta usualmente a análise dos dados de coortes.[30]

Um ponto importante em estudos de TP é a definição precisa dos desfechos. A literatura da TP inclui muitos estudos com desfechos de TVP assintomática, detectada em rastreamento de participantes com alto risco trombótico. Porém, a relevância clínica da TVP assintomática é desconhecida. Foi estimado que a TV assintomática seja 10 a 30 vezes mais prevalente do que a TVP sintomática.[31] Por isso, a TV assintomática tende a inflar os benefícios da TP quando comparado a desfechos sintomáticos. Assim, programas de TP devem ser baseados em desfechos sintomáticos, como no estudo atual.[31] Outro ponto positivo deste estudo foi a padronização da classificação do risco de TV.[14] Esse ponto foi recentemente destacado em programas de TP bem-sucedidos.[32] Outro ponto forte do estudo inclui a divulgação prospectiva da TP em relação aos registros da TV hospitalar. Ainda, todos os pacientes com desfecho registrado foram incluídos e a probabilidade do diagnóstico incorreto de TV foi reduzida pela revisão dos testes de imagem diagnósticos.

Destaca-se que as informações contidas nos bancos de dados foram avaliados em relação à qualidade, comparando-se os registros originais com amostra de 5% dos participantes, para todas as variáveis. Os registros da amostra foram extraídos de maneira independente, por enfermeira treinada, tendo os prontuários médicos como fonte dos dados. A comparação entre os dados originais e a amostra para avaliação utilizou o coeficiente Kappa.[15] A concordância entre observadores foi, em geral, superior a 0,40, considerada moderada.[9]

Uma das limitações potenciais deste estudo é que a definição de TPNF incluiu a utilização de qualquer TPNF (meias elásticas compressivas graduadas ou compressão pneumática ou fisioterapia ou deambulação precoce em leito). Porém, essa definição não invalida os resultados, pois não parece haver diferença de efeitos entre as diferentes TPNF.[19] De qualquer maneira, apenas quatro participantes foram submetidos à compressão pneumática intermitente, portanto, a TPNF refere-se essencialmente a deambulação precoce, fisioterapia e meias elásticas compressivas.

Concluiu-se que o risco de trombose venosa pode ser reduzido pela metade com medidas tromboprofiláticas não farmacológicas em relação a pacientes sem tromboprofilaxia, após ajuste para fatores de confundimento por indicação.

REFERÊNCIAS

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DH, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000; 160:809-15.
2. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, *et al*. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9. ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e195S-226S.
3. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, *et al*. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002; 162:245-48.
4. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med. 2007; 167:1471-75.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010. SIGN publication no. 122. [Citado em 2013 maio 14]. Disponível em: http://www.sign.ac.uk.
6. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, *et al*. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physician evidence based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141 (2Suppl):e227S-77S.
7. Rocha AT, Braga P, Ritt G, Lopes AA. Inadequacy of thromboprophylaxis in hospitalized medical patients. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52:441-6.
8. Andrade EO, Bindá FA, Silva AM, Costa TD, Fernandes MC, Fernandes MC. Risk factors and prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals in the city of Manaus, Brazil. J Bras Pneumol. 2009; 35: 114-21.
9. Bastos M, Barreto SM, Caiafa JS, Bogutchi T, Rezende SM. Assessment of characteristics associated with pharmacologic thromboprophylaxis use in hospitalized patients: a cohort study of 10 016 patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013, 24: 691-7.
10. Bastos M, Barreto SM, Caiafa JS, Rezende SM. Tromboprofilaxia: recomendações médicas e programas hospitalares. Rev Assoc Med Bras. 2011; 57:88-99.
11. Arnold DM, Kahn ST, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: an evaluation of the use of thromboprophylaxis guideline. Chest. 2001; 120:1964-71.
12. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, *et al*. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008: 371:387-94.
13. Campos MAZ. Compressão pneumática intermitente na prevenção de trombose venosa profunda em pacientes cirúrgicos: revisão sistemática e metanálise [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2006. 218 f. [Citado em 2012 out 10]. Disponível em: http://www.unifesp.br/dmed/medurgencia/teses/mestrado/MariaAparecidaZanuttoCampos.pdf
14. Caiafa JS, Bastos M. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada J Vasc Br. 2002; 1:103-12.
15. Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. 3. ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009. 180 p.
16. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. Semin Thromb Hemost. 1991; 17(Suppl 3):304-12.
17. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbom, *et al*. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999; 341:793-800.
18. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals from the council on thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. Circulation. 1996; 93:2212-45.
19. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, *et al*. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005; 9 (49): iii-iv, ix-x, 1-78.
20. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis Cochrane Database Syst Rev. 2010; 7: CD001484.
21. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. Thromb Haemost. 2005; 94:1181-85.
22. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998; 158:585-93.
23. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based, cohort study. Arch Intern Med. 1999; 159:445-53.
24. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, *et al*. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest. 2007; 132: 936-45.
25. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, *et al*. RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost. 2004; 2:1892-98.
26. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, *et al*. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med. 2005; 352:969-77.
27. Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, *et al*. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. J Am Geriatr Soc. 1999; 47:749-54.
28. Signorello LB, Mclaughlin JK, Lipworth L, Frits S, Sørensen HT, Blot WJ. Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. Am J Ther. 2002; 9:199-205.

29. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Epidemiologia moderna. 3. ed. São Paulo: Artmed; 2011. 888 p.
30. Kristman VL, Manno M, Côté P. Methods to account for attrition in longitudinal data: do they work? Eur J Epidemiol. 2005; 20:657-62.
31. Millar JA. Rational thromboprophylaxis in medical inpatients: not quite there yet. Med J Aust. 2008; 189:504-6.
32. Maynard G, Stein J. Designing and implementing effective venous thromboembolism prevention protocols: lessons from collaborative efforts. J Thromb Thrombolysis. 2010; 29:159-66.